Familiäre totale Heterochromie-genmilieubedingtes Symptom einer Mutation "Sympathicusfunktionsstörung" ?

Kritischer Bericht über Ergebnisse und Probleme beim Versuch der Lösung einer Forschungsaufgabe unter starker Behinderung (Kaiser Wilhelm-Institut für Anthropologie, Menschliche Erblehre und Eugenik m.Abt.für Exp.Erbpathologie)1942-1944

Erbpathologische Forschung in der menschlichen Genetik untersteht denselben Gesetzen wie die Medizin: Es ist Arbeit für den Menschen ohne Ansehen der Person-ob Europäer, Afrikaner oder Asiat-es ist Forschung für "den Menschen", die in jedem Fall zu gleicher Sorgfalt, gleicher Verantwortung den betroffenen Personen und Familien gegenüber verpflichtet. Die Ergebnisse tragen bei zu Erkenntnissen über Lebensvorgänge, die für die gesamte Menschheit wichtig sind.

Wenn irgendwo eine neue Mutation entdeckt ist, die erforscht werden soll, ergeben sich folgende Aufgaben für den Genetiker:

1) den Erbgang zu klären, wobei nach Möglichkeit nicht nur die Merkmalsträger mit Vorfahren, Nachkommen und Geschwistern, sondern auch die Seitenlinien der Familie zu beobachten sind (Sippenforschung),

2) die Wirkungsweise des Gens, seine morphologischen und (patho-)physiologischen und letztlich auch biochemischen Auswirkungen, die Manifestationsbreite (Einflüsse von Gen-Milieu und Umweltfaktoren) klarzustellen,

3) daraus die Möglichkeit einer Therapie (im Idealfall einer Substitutionstherapie) zu suchen.

Eine solche Aufgabe: eine familiäre totale Heterochromie zu erforschen, wurde mir etwa Anfang des Wintersemesters 1942/43 durch den damaligen Direktor des Instituts Prof.Dr.Frh.v. Verschuer gestellt. Die Mutation war durch einen Doktoranden bei einer Zigeunersippe entdeckt. Da der Doktorand seine Doktorarbeit wohl zum Abschluß gebracht hatte und zum Wehrdienst einberufen war, konnte er die Erforschung der Mutation nicht selbst durchführen.-Da ich über Heterochromie bei Kaninchen gearbeitet hatte und die einschlägige Literatur kannte, sollte ich die Arbeit übernehmen.

Das erste, was man bei einer derartigen Forschungsaufgabe zu tun hat, ist: Kontakt aufzunehmen mit den Menschen, ihnen erklären, um was es geht, sie selbst für die Sache interessieren, sie zur Mitarbeit anregen, da die Erforschung ja auch im Interesse der Familie liegt. Man erfährt dadurch viel mehr, als wenn man nur nach einem theoretischen Plan arbeitet. Der Mensch ist Partner bei der Arbeit, nicht Objekt!

Bald nachdem ich den Auftrag erhalten hatte, kamen die Familien in eine Lager, was der Institutsleiter vorher wußte. Der Zugang zu den Merkmalsträgern wurde mir jedoch nicht gestattet. Begründung: Zivilisten erhielten keine Erlaubnis, das Lager zu betreten. Das war eine massive Behinderung der Forschung !

Zum Erbgang

Aus einer mir vorliegenden Sippentafel,einigen Bildern(nicht mehr erhalten)und Augenfarbenangaben,die mir von hilfsbereiten anderen Mitarbeitern zur Verfügung gestellt waren(also nicht meine Arbeitsleistung!)ergab sich folgendes:In 3 Generationen Vorkommen von totaler Heterochromie,jedes Mal aus der Ehe eines blauäugigen mit einem braunäugigen Partner (7 Fälle)In keinem Fall eine direkte Vererbung von Eltern auf Kinder.

Es war also besonders wichtig,die Heterochromieträger weiterzuverfolgen,um deren Nachkommen zu beobachten-also eine Aufgabe, die ein Abwarten der nächsten Generation erforderte.Einiges sprach für dominanten Erbgang.

Da ich das Lager nicht selbst besuchen durfte,verwies mich der Institutsleiter an einen seiner Assistenten(aus Frankfurt),der als Arzt an das Lager beordert war.Als ich ihn kennen lernte,bat ich ihn,darauf zu achten,wohin die Familien mit Heterochromie nach dem Kriege ziehen würden.Dabei erfuhr ich ,daß die Familie mit den meisten Heterochromiefällen mit Tuberkulose verseucht war.Da es damals noch kein Heilmittel gegen Tuberkulose gab und Kinder und Jugendliche im Wachstumsalter besonders gefährdet waren,war das eine schlimme Nachricht,zumal die Kriegsernährung mit Mangel an tierischen Fetten Anfälligkeit und Hinfälligkeit bei dieser Krankheit noch stark erhöhten.(Ich hatte gerade erlebt,daß eine frühere Schülerin,die sich im Landjahrlager infiziert hatte,gestorben war.)Ich bat den Assistenten,wenn jemand von den Patienten sterben würde und eine Obduktion durchgeführt würde,die Augen zwecks Untersuchung zu fixieren,da ein Zusammenhang zwischen der Heterochromie(Sympathicusfunktionsstörung)und der Tb-Anfälligkeit bestehen konnte. (Ein an Kliniken allgemein übliches Verfahren,wenn Krankheitszusammenhänge durch Untersuchung von Organen geklärt werden müssen!)

Literatur. Bei Heterochromie gibt es nicht nur einfache Pigmentvarianten,sondern auch pathologische Pigmentierungsveränderungen. Durch Passow war 1933(Arch.f.Augenheilk.lo9)eine Sympathicus-Heterochromie beschrieben.Beim Status dysraphicus(Curtius)kommt (z.T.mit Horner-Komplex)Heterochromie vor.Auf das Vorkommen einseitiger Sympathicussymptome bei Heterochromie hat Streiff schon 1932 hingewiesen(Klin.Monatsbl.f.Augenheilk.88).Heterochromie-Katarakt auf dem Boden einer Sympathicusstörung(mit stahlgrauer Iris)ist in der Augenheilkunde bekannt.Eine Vermutung über Zusammenhänge zwischen Heterochromie,Sympathicusstörung und Tuberkuloseerkrankung in unseren betroffenen Familien lag also nahe.(Sympathicus-Adrenalin-Abwehrhormon)

Nach längeren Zeit waren zwei Patienten gestorben.Ich erhielt die Präparate und dazu leihweise zur Einsichtnahme die sehr ausführlichen Krankengeschichten und Obduktionsbefunde.Beide Patienten(♂ 19 Jahre und ♀ lo Jahre) hatten doppelseitige Lungentuberkulose,der erste außerdem noch Erysipel.Ein Mediziner hätte sicher noch weitere Symptome gefunden,die für einen Zusammenhang wichtig gewesen wären, die einem Biologen mangels Vorbildung entgehen konnten.

Die blauen Augen der beiden Patienten zeigten eine weit unterhalb der Norm schwach pigmentierter blauer Augen liegende Pigmentierung

im Stroma und in der vorderen Grenzschicht, also im mesodermalen Anteil der Iris und eine unternormal schwache Pigmentierung des Bulbus. Bei dem 19-Jährigen fand sich außerdem eine starke krankhafte Veränderung der Iris mit vorderer Synechie, die wahrscheinlich auf einen tuberkulösen Befall der Iris schließen ließen. Das braune Auge zeigte keine solche Störung. Das unternormal pigmentierte Auge war demnach infektionsanfällig.

(Die bei diesem Patienten vermerkte Taubstummheit könnte daher wahrscheinlich auf eine frühkindliche Infektion im Kopfbereich bei gestörter Abwehr zurückzuführen sein-also nicht erblich! Das müßte durch Nachweis einer vielleicht banalen Erkrankung nachzuprüfen sein. Vielleicht spielt das Gen-Milieu dabei eine Rolle)
Die histologische Untersuchung hatte also eindeutig ergeben, daß es sich um eine pathologische Erbanlage handelte, nicht um eine belanglose Pigmentvariante, für die sich ein weiterer Aufwand nicht gelohnt hätte. Eine deutlich engere Pupille in den blauen Augen konnte als Reaktion auf erhöhte Lichtempfindlichkeit, aber auch als Zeichen der einseitigen Sympathicusunterfunktion gedeutet werden.

Literatur: Tierversuche. Bennett und Hausberger (Arch.f.exp. Path. 188, 1938) beobachteten nach Exstirpation des Ganglion cervicale superior bei 14 Tage alten Kaninchen eine einseitige Aufhellung der Iris in 6-8 Wochen. Nach Eintropfen einer Adrenalinlösung (2-3 mal täglich) 2 Monate lang war nach 6 Monaten dieselbe oder sogar eine größere Pigmentmenge wie im normalen Auge festzustellen. Die Pupille war dabei erweitert. Muß für die normale Pigmentierung (mesodermal) des Auges das Neurohormon Adrenalin (nor-Adrenalin war damals noch nicht bekannt) in bestimmter Konzentration auf das Pigmentgewebe einwirken? (Chemisch ist dabei die Verwandtschaft von Adrenalin und Melanin interessant). Hängt damit die physiologische Pigmentverminderung des Auges im Alter zusammen? Horner-Komplex und Anisokorie durch einseitige Organerkrankung (z.B. Pneumonie) weisen auf Zusammenhänge zwischen vegetativen Störungen anderer Lokalisation und dem Auge hin. Es müßte möglich sein, durch Zufuhr des Hormons Adrenalin das zu schwach pigmentierte Auge zu normaler Pigmentierung anzuregen. Die Kaninchenversuche von Bernett und Hausberger erschienen geradezu als Modellversuche für die totale Heterochromie unserer Patienten.

Weiter ergab sich die Frage, ob eine Unterfunktion des Sympathicus nicht auch die Anfälligkeit für Tuberkulose erhöht. Im Obduktionsbericht der 10-jährigen Patientin war auf verschiedene Größe der beiden Nebennieren hingewiesen. Dann wären alle Heterochromieträger besonders gefährdet. Wenn sich die Störung einseitig auswirkt (wie wir es von andersartigen Störungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Klumpfuß u.a. kennen), müßte man erwarten, daß die Erstinfektion mit Tuberkulose auf der Seite des hellen Augen stattfinden müßte, vielleicht sogar in einem bestimmten Abschnitt. Diese Frage konnte nicht beantwortet werden. (Bei Familien, die in einer Stadt lebten, hätte man prophylaktisch alle Heterochromieträger auf vielleicht noch nicht bemerkte einseitige Tuberkuloseherde bei einem Facharzt mit Röntgengerät prüfen lassen können.)

Folgerung aus den Tierversuchen: Es war zu erwarten, daß eine stärkere Pigmentierung des blauen Auges bei Sympathicus-Heterochromie durch Eintropfen der körpereigenen Substanz Adrenalin (1:1000 übl. Konz.) zu erreichen wäre. Da ein Mangel an Adrenalin durch die pathologische Erbanlage mit hoher Wahrscheinlichkeit vorlag, war die Möglichkeit zu einer Substitutionstherapie gegeben. (Da nach tele-

fonischer Rückfrage bei der Augenklinik)durch eine solche Behandlung keine schädliche Nebenwirkung zu erwarten war,wurde ein vorsichtiger Versuch für 2 Monate bei einem 12-Jährigen beschlossen, der sich noch innerhalb der Phase der physiologischen Pigmentzunahme befand.(Nach meiner Erfahrung ist eine Pigmentzunahme bis etwa zum 15.Lebensjahr als normaler Vorgang möglich).

Für die Charakterisierung des pathologischen Gens ergab sich nach allen bisherigen Befunden folgende Arbeitshypothese:
Es handelt sich um eine Symathicusunterfunktion mit dominantem Erbgang und einseitiger Manifestation. Eine Heterochromie als Symptom ist zu erkennen,wenn der Anlageträger heterozygot für eine Augenpigmentanlage ist(Bb;von einem Elter,braunäugig; B,vom anderen,blauäugig;b geerbt). Erbbedingtes,fakultativ auftretendes Symptom!
Wenn der Anlageträger von beiden Eltern das Pigment-Gen B geerbt hat,also homozygot für B ist,ist die Pigmentierung so stark,daß trotz der Auswirkung des pathologischen Gens auf einer Seite beide Augen braun werden(Ob bei genauer Untersuchung oder im höheren Alter zur Zeit der physiologischen Pigmentverminderung ein geringer Unterschied feststellbar wäre,müßte geprüft werden.)

Es müßte bei blauäugigen Trägern(homozygot bb)des pathologischen Gens möglich sein,durch eine Untersuchung mit Spaltlampe, Augenspiegel und starker Lupe eine Krypto-Heterochromie aufzudecken(zwei blaue Augen,davon das eine normal,das andere vermindert pigmentiert)Vielleicht würde eine Anisokorie(Miosis des anormalen Auges)schon einen äußeren Hinweis geben.

Gibt es auch eine zweiseitige Manifestation der Störung(zwei vermindert pigmentierte Augen)? Bei der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und anderen meist einseitig manifestierten Anomalien gibt es auch Fälle,wo die Veränderung zweiseitig auftritt. Wie wirkt sie sich auf die Infektionsanfälligkeit aus ?Sind solche Menschen vielleicht besonders gefährdet,so daß sie selten ein höheres Alter erreichen?

> Eine Sympathicusunterfunktion als Faktor der Tb-Anfälligkeit würde interessant sein im Vergleich mit den Versuchen von Diehl(KWI für Anthropologie,Außenstelle),der in verschiedenen Stämmen von Kaninchen eine verschiedene Anfälligkeit für Organ-Tuberkulosen feststellte,und der auch bei menschlicher Tuberkulose erbliche Einflüsse auf Lokalisation und Verlauf der Lungen-Tb festgestellt hatte.(K.Diehl u,O.v.Verschuer: Der Erbeinfluß bei der Tuberkulose,1936)

Diese Fragen waren alle nicht zu klären,da die Familien nicht erreichbar waren.Das gilt auch für das folgende Problem:Wenn das pathologische Gen sich dominant vererbt,genügt eine Anlage für die Manifestation.Gibt es auch homozygote Träger dieses Gens?

Eine parallel liegende Mutation,die sich dominant vererbt,wurde von dem holländischen Arzt Pelger bei Blutuntersuchungen in Familien Tuberkulosekranker entdeckt: eine gehemmte Ausreifung der Kerne von Leukocyten.War es Zufall,daß diese Anomalie in Tb-Familien gefunden wurde? (Leukocyten haben eine Funktion in der Infektionsabwehr.) H.Nachtsheim,Leiter der Abteilung f.Experimentelle Erbpathologie am KWI für Anthropologie,untersuchte die gleiche Mutation bei Kaninchen.Erbgang auch hier dominant. (Bei Untersuchung der Augenpigmentierung beim Pelger-Kaninchenstamm fand ich-zufällig-eine schwächere Pigmentierung als bei normalen Tieren mit den gleichen Pigment-Genen!Auswirkung des Pelger-Gens oder eines noch unbekannten Zusatz-Gens?)Nachtsheim kreuzte damals Pelger-Kaninchen(heterozygot)untereinander,um homozygote"Pelger"zu erhalten.Diese schienen in der Regel vor der Geburt abzusterben(Mendelzahlen!)Doch gelang es Nachtsheim,einen"Über-Pelger"zu züchten.Dieser war klein und wies Mißbildungen auf,so daß er kaum lebensfähig war. (Letalfaktor bei Homozygotie)

<u>Gibt es in den Familien mit Heterochromie homozygote Nachkommen von zwei Anlageträgern?</u> <u>Sind sie lebensfähig?</u> Gibt es in solchen Ehen Totgeburten,Fehlgeburten,Mißbildungen?Diese Untersuchungen hätten auch zur Genetik des pathologischen Gens mit dem Symptom "Heterochromie" gehört.Sie waren nicht durchzuführen,da es für mich(und andere Zivilisten)keinen Zugang zu den Familien gab,die Auskunft darüber hätten geben können.

Außer den ersten zwei Patienten und einem zwischenzeitlich verstorbenen Heterochromieträger starben-meiner Erinnerung nach im Herbst 1944-noch zwei weitere an Tuberkulose.Krankengeschichten und Obduktionsbefunde ergaben keine neuen Gesichtspunkte.Vielleicht hätte ein erfahrener Internist darin noch weitere Symptome vegetativer Störung finden können,zu deren Erkennung die Vorbildung eines Biologen nicht ausreicht.Teamarbeit ist bei solchen Forschungsaufgaben unbedingt nötig,wenn alle Zusammenhänge erkannt werden sollen.Was ich versäumt habe,ist die Notierung der Sterbedaten aus den Krankengeschichten.Herbst und Frühjahr mit der vegetativen Umstellung im Organismus sind für jeden Kranken(vor allem auch bei Tb.)belastend.Besonders stark konnte sich das bei unseren Heterochromie-Patienten mit Sympathicusunterfunktion auswirken. Der Zeitpunkt der Todesfälle kann damit"vorhersehbar"sein,wie sich an umfangreichen bioklimatischen Untersuchungen in den Nachkriegsjahren gezeigt hat.Durch Fehlen der Daten fehlt der Nachweis für diesen wichtigen Zusammenhang bei vegetativer Störung. Eine geplante histologische Untersuchung an zwei Nebennieren(r. u.l.),erforderlich durch den Obduktionsbefund bei dem 2.Pat., konnte nicht mehr durchgeführt werden.

Die histologische Untersuchung von zwei der drei letzten Augenpaare ergab in den blauen Augen die gleiche Pigmentreduktion im mesodermalen Gewebe der Iris wie bei den beiden ersten und eine Bulbuspigmentierung(im Celodalpräparat),die ebenso unterhalb derjenigen der hellsten normal blauen Augen lag.Das dunkle Auge war bei dem jüngsten Patienten weniger stark pigmentiert als bei den älteren,jedoch normal,ebenso die Bulbuspigmentierung.

Das graublaue Auge der 12-jährigen Patientin,an der etwa 1/2 Jahr vor dem Tode der Therapieversuch(2 Monate lang)durchgeführt war,zeigte im Bulbus(Celodalpräparat)bei hellbräunlicher Schwa-

cher Pigmentierung des inneren Teils(wie bei den anderen vier) ein großes dunkelbraunes Maculafeld,etwa ein Drittel des Bulbus einnehmend.(Im pigmentierten anderen Auge fand sich nur ein mittelgroßes dunkles Maculafeld.)Da bei keinem der anderen vier blauen Augen der Heterochromieträger solche Pigmentierung vorhanden war,kann angenommen werden,daß es sich hier um einen Therapie-Erfolg handelt.Ein sicherer Beweis läge aber nur vor, wenn dieses Auge vor der Therapie mit dem Augenspiegel auf Vorhandensein von Pigment am Augenhintergrund geprüft wäre.

Über den Zeitpunkt der Pigmentierung des Maculafeldes beim Menschen war damals noch nichts Genaues bekannt. Bei Kaninchenaugen können sich Iris-und Bulbuspigment in verschiedenen Zeiträumen entwickeln.(Verschiedene Sensibilitätsperioden?)

Wenn das blaue Heterochromieauge unter Einfluß von Adrenalin so viel Pigment bildet,dürfte damit eine einseitige Sympathicusfunktionsstörung-ex juvantibus- bewiesen sein. Pigment ist auf jeden Fall neu gebildet,denn die Menge geht über die des normal pigmentierten anderen Auges hinaus.

-

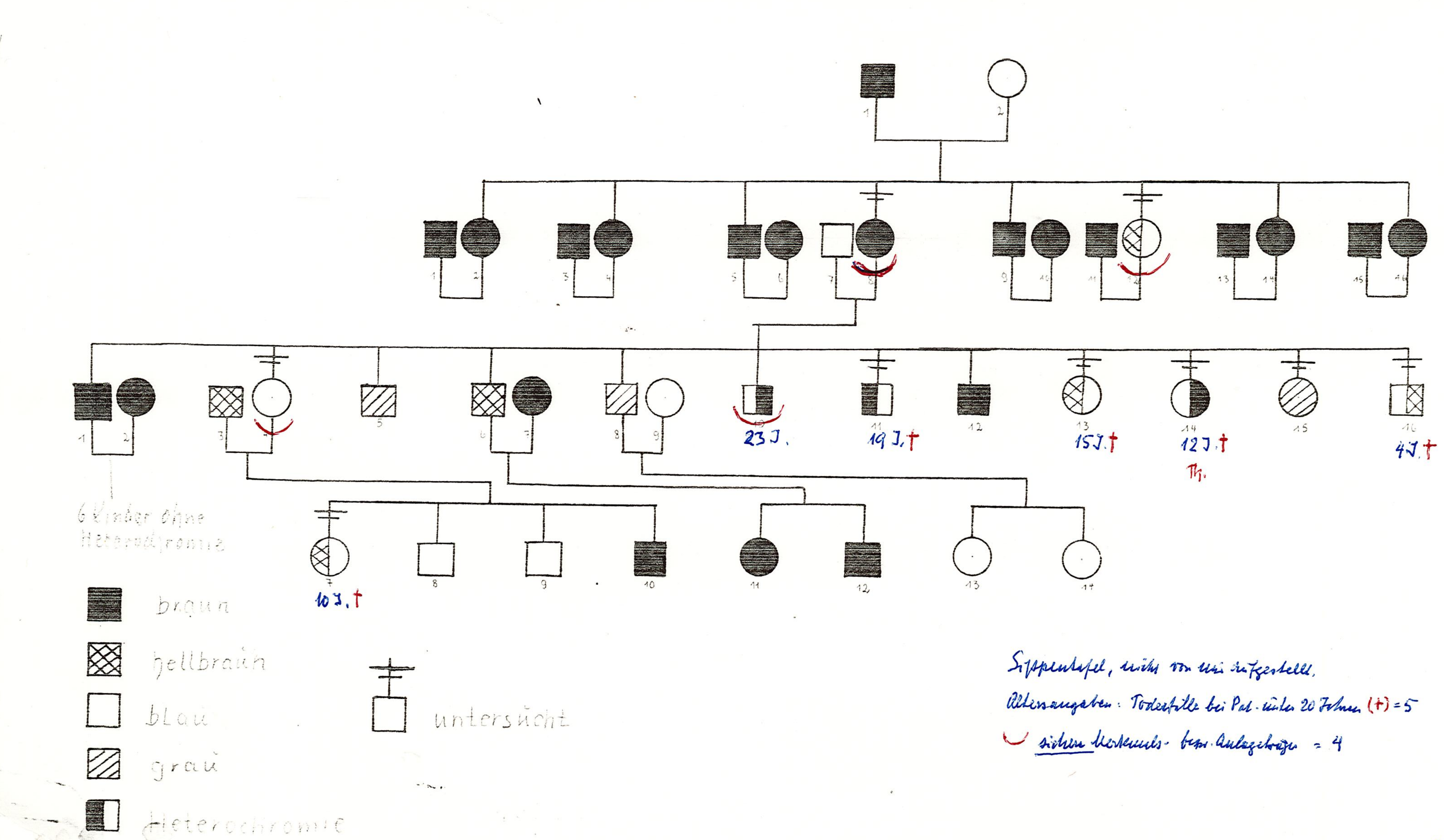
Die gestellte Aufgabe mußte nicht nur unter starker Behinderung durch den Lageraufenthalt der Familien,sondern auch unter den Schwierigkeiten der letzten beiden Kriegsjahre durchgeführt werden.
Das Merkmal "Heterochromie"muß nach den Ergebnissen der Untersuchungen als genmilieu-bedingtes Symptom einer pathologischen Erbanlage aufgefaßt werden,die eine Funktionsstörung des Sympathicus-in den geprüften Fällen einseitig-bewirkt.Diese Anlage vererbt sich dominant.Zu den Auswirkungen des Gens gehört offenbar nicht nur eine Pigmentverminderung im Auge,sondern auch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen(Fall 1),insbesondere für Tuberkulose(Fall 1-5).Alle Träger des Gens(auch blauäugige mit noch nicht nachgewiesener Krypto-Heterochromie, besonders aber mögliche Träger einer zweiseitigen Manifestation der Unterpigmentierung)müssen als infektionsgefährdet angesehen werden.(Weniger bedeutungsvoll nach Einführung der Tuberkulostatica und Antibiotica).
Versuche an Kaninchen(Bernett,Hausberger),die die vermuteten Zusammenhänge zwischen Sympathicus-Adrenalin-Pigmentmangel bestätigten und die Grundlage für eine Substitutionstherapie lieferten,waren die Voraussetzung für einen Therapieversuch bei einer 12-jährigen Patientin.Der Teilerfolg dieser(wahrscheinlich zu kurz dauernden)Behandlung zeigt, daß das Problem richtig gesehen ist.Eine Therapie im früheren Kindesalter bei längerer Dauer mit Intervallen unter laufender Beobachtung könnte mehr Erfolg haben.

Es konnten also Teile der Aufgabe gelöst werden.Es mußten aber viele Fragen unbeantwortet bleiben,und manche Nachprüfung war unmöglich,so daß die Arbeit Stückwerk bleiben mußte.

Nicht zur Veröffentlichung!
Bremen, im April 1982

K. Magnussen

Sippentafel der Familie M.



Sippentafel, nicht von uns aufgestellt.

Altersangaben: Todesfälle bei Pat. unter 20 Jahren (†) = 5

◡ sichere Merkmals- bzw. Anlageträger = 4

Mz.